

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cetrix 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg tsetirisiindivesinikkloriidi.  
INN. *Cetirizinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ümmargune, kumer, ühel küljel asuva poolitusjoonega ja „5“ logoga tablett. Diameeter on 7 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja lapsed alates 6 aasta vanusest:

- hooajalise ja aastaringse allergilise riniidi nasaalsete ja okulaarsete sümptomite leevendamine.
- kroonilise idiopaatilise urtikaaria sümptomite leevendamine.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

10 mg (1 tablett) üks kord ööpäevas.

##### *Eakad*

Andmed ei viita annuse vähendamise vajadusele eakatel patsientidel eeldusel, et neerufunktsioon on normaalne.

##### *Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsiendid*

Puuduvad dokumenteeritud andmed ravimi toime/ohutuse kohta neerukahjustusega patsientidel. Kuna tsetirisiin eritub peamiselt neerude kaudu (vt lõik 5.2), tuleb alternatiivse ravimeetodi puudumisel annustamine kohandada individuaalselt, arvestades neerufunktsiooni. Annus kohandada järgnevas tabelis näidatud viisil. Selle annustamistabeli kasutamiseks on vaja teada patsiendi kreatiniini kliirensit ( $CL_{cr}$ ) ml/min.  $CL_{cr}$  (ml/min) võib määrata seerumi kreatiniinist (mg/dl) kasutades järgnevat valemit:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiniin (mg/dl)}} (\times 0,85 \text{ naiste puhul})$$

Annustamise kohandamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel:

Grupp	Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus ja annustamissagedus
Normaalne	$\geq 80$	10 mg üks kord ööpäevas
Kerge	50...79	10 mg üks kord ööpäevas
Mõõdukas	30...49	5 mg üks kord ööpäevas
Raske	$< 30$	5 mg üks kord ööpäevas iga 2 päeva järel
Lõppstaadiumis neeruhaigus - dialüüsi saavad patsiendid	$< 10$	Vastunäidustatud

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kui patsiendil on ainult maksakahjustus, ei ole vaja annust kohandada. Maksa- ja neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt eespool „Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsiendid“).

#### Lapsed

Alla 6-aastastel lastel ei tohi kasutada ravimi tabletivormi, sest see ei võimalda annust sobivalt kohandada.

6...12-aastased lapsed: 5 mg (pool tabletti) kaks korda ööpäevas.

Üle 12-aastased noorukid: 10 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas.

Neerukahjustusega lastel tuleb annust kohandada individuaalselt, arvestades patsiendi renaalset kliirensit, vanust ja kehakaalu.

#### Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata klaasitäie vedelikuga.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete, hüdroksüsiini või mis tahes piperasiini derivaadi suhtes.

Raske neerukahjustusega patsiendid kreatiniini kliirensiga alla 10 ml/min.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Raviannustes ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid alkoholiga täheldatud (alkoholi sisaldus veres 0,5 g/l). Sellest hoolimata soovitatakse alkoholi samaaegsel tarvitamisel olla ettevaatlik.

Ettevaatus on vajalik kusepeetuse eelsoodumusega patsientidega (nt selgroovigastus, eesnäärme hüperplaasia), sest tsetirisiin võib suurendada kusepeetuse riski.

Epilepsia ja krambiohuga patsientidel on soovitatav ravimit kasutada ettevaatusega.

Antihistamiinid pärsivad allergiliste nahatestide avaldumist, seetõttu on enne nende tegemist vajalik ravimi väljauhteperiood (3 päeva).

#### Lapsed

Õhukese polümeerikattega tablette ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel, sest ravim ei võimalda annust sobivalt kohandada. Soovitatav on kasutada lastele mõeldud tsetirisiin ravimvormi.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tsetirisiini farmakokineetilise, farmakodünaamilise ja tolerantsuse uuringutes ei täheldatud koostoimeid selle antihistamiiniga. Pseudoefedriini või teofüllüüni (400 mg ööpäevas) koostoime uuringus ei täheldatud farmakodünaamilist ega olulist farmakokineetilist koostoimet.

Tsetirisiini imendumise määr toiduga ei langenud, kuigi imendumiskiirus vähenes.

Ravimi samaaegne manustamine alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi pidurdavate ainetega võib tundlikel patsientidel põhjustada täiendavat tähelepanu halvenemist ja soorituste puudulikkust, kuigi tsetirisiin ei tugevda alkoholi toimet (veresisalduse 0,5 g/l juures).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed tsetirisiini mõju kohta raseduse lõpptulemusele ei viita taustmäärast suuremale potentsiaalsele feto- või embrüotoksilisele toimele ega toksilistele toimetele emale. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Raseduse ajal tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

##### Imetamine

Tsetirisiin eritub inimese rinnapiima kontsentratsioonis, mis moodustab 25...90% kontsentratsioonist vereplasmas, sõltuvalt manustamisest möödunud ajast. Seetõttu tuleb last imetaval naisel olla ravimi kasutamisega ettevaatlik.

##### Fertiilsus

Inimese fertiilsuse kohta on piiratud andmed, kuid seni ei ole tuvastatud ühtegi ohtlikku mõju. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet inimese fertiilsusele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringutes, kus kasutati objektiivseid mõõtmistulemusi, ei omanud ravim soovitud annuses 10 mg kliinilist toimet autojuhtimise võimele, une latentsusele ega masinate käsitlemise võimele.

Kuid patsiendid, kellel tekib unisus, peavad hoiduma autojuhtimisest, osalemisest potentsiaalselt ohtlikes tegevustes või masinate käsitlemisest. Nad ei tohi ületada soovitud annust ja peavad arvestama oma reaktsiooniga ravimile.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Kliinilised uuringud

- *Ülevaade*

Kliinilised uuringud on näidanud, et soovitud annustes avaldab tsetirisiin väheseid kõrvaltoimeid kesknärvisüsteemile ning nendeks on somnolentsus, väsimus, pearinglus ja peavalu. Mõningatel juhtudel on kirjeldatud paradoksaalset kesknärvisüsteemi stimuleerivat toimet.

Kuigi tsetirisiin on perifeerse H<sub>1</sub>-retseptori selektiivne antagonist ning antikolinergilist aktiivsust üldiselt ei oma, on üksikutel juhtudel kirjeldatud urineerimisraskusi, silmade akommodatsioonihäireid ja suukuivust.

Kirjeldatud on maksafunktsiooni häireid maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiini väärtuse tõusuga. Enamasti taandub see pärast tsetirisiindivesinikkloriidi võtmise katkestamist.

- *Kõrvaltoimete loetelu*

Topeltpimedal meetodil tehtud kontrollitud kliinilised uuringud, kus võrreldakse tsetirisiini platseebo või teiste antihistamiinsete preparaatidega soovitud annustes (10 mg tsetirisiini ööpäevas), millest on kättesaadavad kvantifitseeritud ohutuse andmed, hõlmasid enam kui 3200 patsienti, kellele manustati tsetirisiini.

Tsetirisiini 10 mg annuse kasutamisel platseebokontrolliga uuringutes kirjeldati nendest ühendandmetest järgmiste kõrvaltoimete teket sagedusega 1,0% või enam:

<b>Kõrvaltoimed (WHO-ART)</b>	<b>Tsetirisiin 10 mg (n = 3260)</b>	<b>Platseebo (n = 3061)</b>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> Väsimus	1,63%	0,95%
<i>Närvisüsteemi häired</i> Pearinglus Peavalu	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
<i>Seedetrakti häired</i> Kõhuvalu Suukuivus Iiveldus	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
<i>Psühhiaatrilised häired</i> Somnolentsus	9,63%	5,00%
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> Farüingiit	1,29%	1,34%

Kuigi platseeboga võrreldes tekkis somnolentsust statistiliselt rohkem, oli see enamusel juhtudest nõrga kuni keskmise tugevusega. Teistes uuringutes kirjeldatud objektiivsed testid on näidanud, et tervetel noortel vabatahtlikel ei mõjutanud soovitatud ööpäevane annus tavalist igapäevast tegevust.

#### Lapsed

6-kuu...12-aasta vanustel lastel läbiviidud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ilmnenuid kõrvaltoimed esinemissagedusega  $\geq 1\%$  olid järgmised:

<b>Kõrvaltoimed (WHO-ART)</b>	<b>Tsetirisiin (n = 1656)</b>	<b>Platseebo (n = 1294)</b>
<i>Seedetrakti häired</i> Kõhulahtisus	1,0%	0,6%
<i>Psühhiaatrilised häired</i> Somnolentsus	1,8%	1,4%
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> Riniit	1,4%	1,1%
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> Väsimus	1,0%	0,3%

#### Turuletulekujärgne kogemus

Lisaks kliinilistes uuringutes ilmnenuid ülalloetletud kõrvaltoimetele on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest turuletulekujärgse kasutamise käigus.

Kõrvaltoimed on kirjeldatud MedDRA organsüsteemi klassi alusel ja põhinedes turuletulekujärgse kogemuse esinemissagedusel.

Kõrvaltoimeid jaotatakse esinemissageduse alusel:

- Väga sage ( $\geq 1/10$ ),
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ),
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ),
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ),
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ ),
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

#### *Vere- ja lümfisüsteemi häired*

Väga harv: trombotsütopeenia

#### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: ülitundlikkus

Väga harv: anafülaktiline šokk

*Ainevahetus- ja toitumishäired*

Teadmata: söögiisu suurenemine

*Psühhiaatrilised häired*

Aeg-ajalt: agiteeritus

Harv: agressiivsus, segasus, depressioon, hallutsinatsioonid, unetus

Väga harv: tikid

Teadmata: enesetapumõtted

*Närvisüsteemi häired*

Aeg-ajalt: paresteesia

Harv: krambid

Väga harv: düsgeusia, minestamine, treemor, düstoonia, düskineesia

Teadmata: amneesia, mälu halvenemine

*Silma kahjustused*

Väga harv: akommodatsiooni häired, nägemise hägustumine, okulogüratsioon

*Kõrva ja labürindi kahjustused*

Teadmata: vertiigo

*Südame häired*

Harv: tahhükardia

*Seedetrakti häired*

Aeg-ajalt: kõhulahtisus

*Maksa ja sapiteede häired*

Harv: maksafunktsioonihäired (transaminaaside, alkaalse fosfataasi, gamma-GT ja bilirubiini väärtuste suurenemine)

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Aeg-ajalt: sügelus, lööve

Harv: urtikaaria

Väga harv: angioneurootiline turse, paikne ravimlööve

*Neerude ja kuseteede häired*

Väga harv: düsuuria, enurees

Teadmata: kusepeetus

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Aeg-ajalt: astenia, halb enesetunne

Harv: tursed

*Uuringud*

Harv: kehakaalu suurenemine

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Tsetirisiini üleannustamise järel tekkivad sümptomid on seotud peamiselt kesknärvisüsteemi toimetega või toimetega, mis võivad viidata antikolinergilisele aktiivsusele.

Vähemalt viiekordse soovitatud ööpäevase annuse sissevõtmise järgselt on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid: segasus, kõhulahtisus, pearinglus, väsimus, peavalu, halb enesetunne, müdriaas, sügelus, rahutus, uimasus, unisus, stuupor, tahhükardia, treemor ja kusepeetus.

### Ravi

Spetsiifiline antidoot tsetirisiinile puudub.

Üleannustamise korral on soovitatav sümptomaatiline ja toetav ravi. Vahetult pärast ravimi manustamist tuleks kaaluda maoloputust.

Tsetirisiin elimineerub dialüüsiga halvasti.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antihistamiinsed ained süsteemseks kasutamiseks, piperasiini derivaadid, ATC-kood: R06AE07

#### Toimemehhanism

Inimese hüdroksüsiini metaboliit tsetirisiin on tugevatoimeline ja selektiivne perifeersete H<sub>1</sub>-retseptorite antagonist. *In vitro* retseptori seonduvuse uuringud on näidanud mõõdetavat afiinsust vaid H<sub>1</sub>-retseptorite suhtes.

#### Farmakodünaamilised toimed

Lisaks anti-H<sub>1</sub> toimele on tsetirisiin näidanud antiallergilist aktiivsust: annuses 10 mg üks või kaks korda ööpäevas inhibeerib see eosinofiile hilises faasis allergeeniga kokkupuutunud atoopiliste isikute nahas ja konjunktiivil.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringud tervete vabatahtlikega näitavad, et annustes 5 ja 10 mg inhibeerib tsetirisiin tugevalt allergilisi reaktsioone (kuplade ja punetuse teke), mida kutsutakse esile väga kõrges kontsentratsioonis histamiin nahas, kuid korrelatsiooni tõhususes ei leitud.

Kuus nädalat kestnud platseebokontrollitud uuringus, kus osales 186 allergilise riniidi ja samaaegse kerge kuni mõõduka astmaga patsienti, parandas tsetirisiin annuses 10 mg üks kord ööpäevas riniidi sümptomeid ning ei mõjutanud kopsufunktsiooni. See uuring toetab tsetirisiini annustamise ohutust kerge kuni mõõduka astmaga allergilistel patsientidel.

Platseebokontrollitud uuringus ei põhjustanud tsetirisiin kõrges annuses (60 mg ööpäevas) 7 päeva jooksul statistiliselt olulist QT-intervalli pikenemist.

Soovitatud annuses näitas tsetirisiin, et parandab aastaringse ja hooajalise allergilise riniidiga patsientide elukvaliteeti.

#### Lapsed

35 päeva kestnud uuringus 5...12-aasta vanustel lastel ei tekkinud tolerantsust tsetirisiini antihistamiinse toime suhtes (kuplade ja punetuse supressioon). Tsetirisiinravi lõpetamisel korduva annustamise järel taastas nahk oma normaalse reaktiivsuse histamiini suhtes kolme päevaga.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Maksimaalne plasma tasakaalukontsentratsioon on ligikaudu 300 ng/ml ning see saabub 1,0 ±0,5 tunni jooksul. Farmakokineetiliste parameetrite, nagu maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja kontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC), jaotus on unimodaalne.

Tsetirisiini imendumise määr toiduga ei muutu, kuigi imendumiskiirus väheneb. Biosaadavus on sarnane tsetirisiini manustamisel lahuse, kapslite või tablettidena.

#### Jaotumine

Ilmne jaotusruumala 0,50 l/kg. Tsetirisiini plasmavalkudega seonduvus on 93 ±0,3%. Tsetirisiin ei muuda varfariini valkudega seonduvust.

#### Biotransformatsioon

Tsetirisiin ei metaboliseeru esmasel maksapassaažil ulatuslikult.

#### Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 10 tundi ja tsetirisiini manustamisel 10 päeva jooksul annuses 10 mg ööpäevas kumuleerumist ei täheldata.

Ligikaudu 2/3 annusest eritub muutumatul kujul uriiniga.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Tsetirisiini farmakokineetika on lineaarne vahemikus 5...60 mg.

#### Patsientide erirühmad

*Eakad:* ühekordse 10 mg suukaudse annuse manustamise järel suurenes 16 eakal isikul teiste inimestega võrreldes poolväärtusaeg ligikaudu 50% ning kliirens langes 40%. Eakatel vabatahtlikel oli tsetirisiini kliirensi vähenemine seotud langenud renaalse funktsiooniga.

*Lapsed:* tsetirisiini poolväärtusaeg oli 6...12-aastastel lastel ligikaudu 6 tundi ja 2...6-aastastel lastel 5 tundi. 6...24-kuustel imikutel ja väikelastel on see vähenenud 3,1 tunnile.

*Neerukahjustus:* ravimi farmakokineetika oli kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens suurem kui 40 ml/min) ja tervetel vabatahtlikel sarnane. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tõusis tervete vabatahtlikega võrreldes poolväärtusaeg 3 korda ning kliirens langes 70%.

Hemodialüüsi saavad patsiendid (kreatiini kliirens väiksem kui 7 ml/min), kes said suukaudselt tsetirisiini ühekordse 10 mg annusena, tõusis poolväärtusaeg tervetega võrreldes 3 korda ning kliirens langes 70%. Tsetirisiin oli hemodialüüsi teel halvasti eemaldatav. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel on vajalik annust kohandada (vt lõik 4.2).

*Maksakahjustus:* kroonilise maksahaigusega (hepatotsellulaarne, kolestaatiline ja biliaarne tsirroos) patsientidel, kes said 10 või 20 mg tsetirisiini ühekordse annusena, tõusis tervete isikutega võrreldes poolväärtusaeg 50% ning kliirens langes 40%.

Annuse kohandamine on vajalik ainult maksakahjustusega patsientidel, kellel samaaegselt esineb neerukahjustus.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu*

Mikrokristalliline tselluloos

Eelželatiniseerituditärklis

Naatriumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

*Tableti kate*  
Polüdekstroos  
Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E 171)  
Makrogool

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVdC/alumiinium blister karbis.

Pakendi suurused: 7, 10, 14, 20, 30, 50 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
FI-13500 Hämeenlinna  
Soome

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

718510

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23.11.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2016